

Vélemény
Fodor Lajos:
'Kondenzáltvázas Kén- és Nitrogéntartalmú Heterociklusos Vegyületek
Szintézise és Kémiai Átalakításai'
című doktori munkájáról

A dolgozatban Fodor Lajos azokat a saját eredményeit foglalja össze, melyek a Szegedi Egyetem Gyógyszerkémiai (korábban Gyógyszerészi Vegytani) Intézetében Szabó János és Bernáth Gábor irányításával indult, nemzetközileg is elismert eredményeket elérő, kén- és ntirogéntartalmú heterociklusokra vonatkozó kutatómunka folytatásaként 1986 óta születettek.

A doktori munkának céljai elsősorban szintetikus kémiára fókuszálnak, azok korszerűeknek tekinthetők, hiszen a heterociklusos kémia gyakorlati jelentősége semmit sem csökkent az utóbbi évtizedekben sem, a célok elérése pedig érdekes gyakorlati és elméleti problémák megoldását ígéri, illetve vizsgálatát teszi szükségessé, sőt, ezen túl bizonyos gyógyszerkémiai eredmények is várhatók a munkától. A doktori munka – miként a bevezető is ígéri, elsősorban 1,3 (3,1)-tiazin- és 1,4 (4,1)-tiazepin-kondenzált heterociklusos gyűrűrendszerek kémiájának továbbfejlesztésére vonatkozik (e logika szerint a 2.5.1. fejezet akár el is hagyható lett volna).

A Jelölt eredményei 37 nívós nemzetközi közleményben jelentek meg, ez a tény is utal arra, hogy Jelölt eredményei új jelentős ismeretekkel gazdagítják a dolgozat tárgyát képező kémiai területet.

A dolgozat terjedelme 127 oldal (egy egyoldalas Köszönetnyilvánítást is tartalmaz). Ezenkívül egy önálló kötetben megtalálhatók a dolgozathoz kapcsolódó saját közlemények is.

A dolgozatban a Bevezetés az előzményeket és a célokat (2. oldalon) tartalmazza, míg a saját eredményeket kémiai csoportosításban ismerteti; a munkában nincs önálló irodalmi fejezet, hanem az egyes fejezetek bevezető része tartalmazza a legfontosabb irodalmi előzményeket (alaposságára utal a közel 300 irodalom feldolgozása). A dolgozat szerkesztése megfelelő; a saját eredmények az irodalmitól jól elkülönítve kerülnek bemutatásra. A fejezetek arányai azonban nem egységesek: egy-egy fejezetben – talán a tárgyszerűsége való túlzott törekvés érdekében – túlságos tömörsége miatt, nem mindig derülnek ki a munka motiváló előzményei és néha fontos részletek hiányoznak, melyekért a közleményeket kell áttanulmányozni; míg ennek ellenpéldájaként – túlságosan is hosszú irodalmi bevezető – említhető a 2.5.1. fejezet.

A vegyületszámozással – dicséretesen - könnyen felismerhetővé teszi az irodalmi, illetve saját vegyületeket (római, illetve arab számozás), a további abc betű-hozzárendelések egy-egy vegyület azonosítására, azonban nem mindig egyszerűsítik az olvasó dolgát (pl. 9. ábrán w,aa; z,ab sorozatok), ami párosulva a szubsztituenseknek sem mindig konzekvens logikát követő jelölésével, az ábrák áttekinthetőségét sokszor nehezítik. Az eredmények értékelésében számomra további nem kis nehézséget jelentett, hogy az ábrákon nincsenek hozamok (néha ugyan van utalás a szöveges részben azokra), a szintetikus kémia bemutatásához és értékeléséhez, azok éppúgy nélkülözhetetlenek mint a reakciókörülmények. Kísérleti részt a dolgozat nem tartalmaz, a részleteket a közleményekben kell kikeresni; legalább egy általános leírást és az egyes vegyületekre vonatkozóan a dolgozat és közlemények közötti számozás korrelációját ismertető táblázat készítése hasznos lett volna, különösen a preparatív eredmények áttekintését megkönnyítendő.

A dolgozat és a közlemények figyelmes áttanulmányozásával azonban megállapítható, hogy a célok és az eredmények között jó az összhang, továbbá az is, hogy a Jelölt eredményei

különösen a tiazinok és tiazepinek kémiájára vonatkozó ismereteket jelentősen gyarapították, köszönhetően preparatív kémiai jártasságának, a területre vonatkozó mély ismereteinek, és - a nem várt reakciókból adódó nehézségeken való túljutása alapján is - ötletességének.

A Jelölt legfontosabb eredményeinek az alábbiakat tartom:

i) Kondenzáltvázas 1,3-tiazinok szintézise, különösen 1,3- és 3,1-benzotiazinok, valamint 1,3-tiazinoidol származékok előállítása és az utóbbi csoportban elért gyógyszerkémiai eredményei, valamint tiazinokkal kondenzált β -laktámok előállítása és gyűrűtranszformációja.

ii) Kondenzáltvázas 1,4-tiazepinek szintézise és kénelminációs reakcióinak hasznosítása.

iii) Benzotiazinok kémiai továbbfejlesztése:

- dimetil-acetiléndikarboxiláttal (DMAD) végzett reakcióval kapott eredményei, amelyek különösen a DMAD és C=N csoport reakciójára vonatkozó ismereteket gazdagítják, így pl., gyűrűtranszformációval, új utat jelentenek 1,5-benzotiazocinok előállítására (bizonyos reakciókat kiterjesztettek benzotiazepinekre is);

- homoftálsav-anhidridekkel végzett reakcióval 'tioberbán'-vázis vegyületeket állított elő.

iv) Az igényes szintetikus munkához kapcsolódó színvonalas mechanizmus- és szerkezetvizsgálatok, utóbbiak során megfigyelt és jellemzett érdekes dezmotróp párokat is.

Kérdések:

1) Megállapította, hogy 2*H*- és 4*H*-benzotiazinok (**IV**, illetve **III**, 5. ábra) keletkezési aránya a a **VII** prekursor Q szubsztituensétől jelentősen függ, hogyan magyarázza ennek okát? Ugyanebben a reakciótípusban, mindkét sorozatban, a gyűrűzárás a metoxicsoporttal *orto*-helyzetű szénatommal is végbemehetne, különösen kis térigényű Q szubsztituens esetén, nem tapasztalta ilyen termékek keletkezését? (E kérdés érvényes a 7. ábrára vonatkoztatva is).

2) Az 1) pont szerinti gyűrűzárási reakció intermolekuláris mechanizmusát keresztezett kísérlettel erősítette meg (10. ábra), a bemutatott kísérlet azonban csak azt igazolja, hogy a reakció intermolekulárisan is lejátszódik, ugyanakkor nem zárja ki azt, hogy részben intramolekulárisan is történik. Ugyanehhez kapcsolódóan kérdezem: a **2w** és **2z** vegyületek 45:55 arányát (és a 11. ábrán szereplő **2ae** **2b** vegyületek arányát, amit nem is ad meg) hogyan értelmezi?

3) A munka gyógyszerkémiai szempontból legérdekesebb, és perspektívájában is ígéretes részét a tiazinoidolokkal kapcsolatos eredményei jelentik (2.1.4. fejezet). Nevezetesen a munka során brasszinin és ciklobasszinin analógokat állított elő – utóbbiak esetében, a tiazingyűrű kialakítását kiválóan oldotta meg fenil-trimetil-ammonium-tribromiddal a megfelelő tiobenzamidok Hegershoff-oxidatív gyűrűzárása révén – közülük több is jelentős tumorsejt gátló hatást mutatott (1. táblázat, 22. oldal). Értéklése szerint a legjelentősebbnek a **20** 2-feniliminotiazin származék tekinthető, még a ciszplatint is meghaladó hatással. Véleményem szerint, a **17a** és **17b** vegyületek (brasszinin 2-indol analógjai) szintén (vagy akár még inkább) érdekesek, hiszen a vizsgált mindhárom tumor sejtvonalon jelentős gátló hatást mutatnak. Szerintem a **17** vegyületek kiváló hatása szinte várható is, köszönhetően ditiokarbamát szerkezetüknek (s nem meglepő gyűrűzárt párjaik jóval gyengébb hatása; vö. brasszinin – ciklobasszinin hatását), mindezt magam a **17** vegyületek további származékait is vizsgálatra érdemesnek tartanám. Indokolt lenne a **20** [5,6-*b*] anellált származék [6,5-*b*] analógjának vizsgálata is – megtörtént-e? Azért is így gondolom, mert e vegyületek in vivo körülmények között további aktív származékokká

metabolizálódhatnak. Érdekes lett volna/lenne a **20** vegyülettel izomer **42a-c** fenilimino származékok vizsgálatára is sort keríteni. Jelölt a dolgozatban nem elemzi vegyületeinek feltételezett hatásmechanizmusát, és a hivatkozott saját közleményben (Bioorg. Med. Chem. Lett 2006) is csak rövid utalást tesz arra, hogy azok az NF- κ B vonalon hathatnak és további vizsgálatokat is említ. Történtek-e ilyenek, s milyen eredménnyel? Véleményem szerint a brasszinin által képviselt indolil-ditiokarbamátok jelentősége abban is lehet, hogy várhatóan az Nrf2 (NF-E2-related factor 2) - Keap1 rendszerre, közelebbről az Nrf2/Keap1 kapcsolatra gátló hatást fejthetnek ki, mely detoxifikáló és citoprotektív hatást eredményez. Foglalkoztak/nak-e ilyen irányú kiterjesztéssel?

4) A benzotiazinokból és -tiazepinekből β -laktám gyűrű anellációját is elvégezte, mind lineárisan, mind angulárisan anellált vegyületeket is előállított, említve némely esetben az izokinolin analógok reakcióit is. Várt-e különbséget? Kérem, adjon egy rövid összefoglaló értékelést példák szisztematikus összehasonlításával: változik-e, ha igen, milyen szempontból változik a reakció a kétféle gyűrűrendszer esetében (más szavakkal: van-e a kénatomnak szerepe e reakciókban)?

5) A **89a-c** és **90a-e** vegyületek esetében megállapította azok dezmotrópiai viszonyát. A **90c** és **e** enaminból DMSO oldatban állás közben izomerizációval megjelent az imin forma is (arány: 3:1), ugyanakkor az imin-formából nem képződött enamin forma. Vajon miért csak e két vegyület viselkedik így? A megfigyelést az enamin forma nagyobb stabilitásával értelmezi: a β -enamino-észter formát mezóméria stabilizálja. Ha ez így van, miért nem keletkezik enamin az iminből, különösen dipoláris aprotikus oldószerben?

6) Indolo[2,3-*b*][1,4]tiazepinekből melegítés hatására kén eliminációjával indolo[3,2-*c*] izokinolinok képződnek (87. és 88. ábrák), a plauzibilis mechanizmust termodinamikai stabilitás-különbséggel magyarázza, s alátámasztásul számított ΔG (szabadentalpia) értékeket ad meg. Ehhez szüksége volt entrópia adatokra is. Milyen módon számította az entrópiát, és azoknak milyen a hozzájárulásuk ΔG -hez? Vagy ΔG helyett valójában reakcióhőt (azaz ΔH -t) számolt? Mit gondol, a folyamat jelentős hajtóereje nem az indolo[3,2-*c*]izokinolinok aromaticitásával függ össze?

7) Ugyancsak DFT számítás eredményére hivatkozik a β -laktámgyűrű epimerizációjának értelmezéséhez (76., 77. oldal, 2. táblázat), megemlítve, hogy az értékek metanolra vonatkoznak. Hogyan számolt oldószereffektust? További kérdésem ezzel kapcsolatban: a számítással kapott köztitermékek szerkezetét tekintve milyen mértékű a ketének preferenciája (**131-133** vs **128-130**), vagyis egyértelműen kizárható-e minden esetben a protonálódási-deprotonálódási út?

8) Benzotiazinok és 1,4-benzotiazepinek reakcióját DMAD-tal ismerteti a 2.6. fejezetben. A bevezetőben azt írja, hogy 'Huisgen és munkatársai izokinolinok esetében a CCV és CCVI (133. ábra, 95. oldal) adduktok mint átmeneti állapotok jelenlétét igazolták'? Ezt hogyan érti? Hiszen a két képlet egymással mezóméria viszonyban van! A 96. oldalon 'C=N kötésre történő 1,4-cikloaddíciós reakciók' körére hivatkozik. Ez alatt pontosan mit ért?

A 101. oldalon a 139. ábrán ismertetett reakciómechanizmus kapcsán **169a-d** szerkezetekre mint átmeneti állapotokra hivatkozik, ezek azonban közti termékek (**168** képletből kimaradt a kénatom; és a **169** és **168** típusú közti termékek képződéshez nem szükséges az imin enamin egyensúly feltételezése, hiszen egy ambidens reaktivitású rendszerrel van szó!).

Általános megjegyzések:

A kémiai nevezéktan és helyesírás szabályait némely esetben nem tartja be, a vegyületnevekben az előtagok felsorolásában nem következetes (abc sorrendben kellene), továbbá több esetben kötőjeles írást alkalmaz egybeírás helyett. Némely esetben a vegyületszámozás nem szabályos, de még nem is konzekvens, pl. a 23. ábrára vonatkozó részben a ciklobrasszinin analógok esetében az indol-nitrogén hol 1-, hol 9-helyzettszámot kap. Itt jegyzem meg, hogy hasznos lett volna minden fejezet elején az abban szereplő gyűrűvázak számozását bemutatni. A dolgozatban néhány elírás - képletben és szövegben egyaránt - előfordul és néhány nem szakszerű kifejezés is.

Összefoglalva: kérdéseim és megjegyzéseim nem befolyásolják véleményemet abban, hogy Fodor Lajos dolgozatából és közleményeiből nemzetközileg is figyelemre méltó eredményeket, precíz kutató és kísérletes munkát ismerhettünk meg. Továbbá az is megállapítható, hogy maga a dolgozat, az említett néhány kifogástól eltekintve, szépen, gondosan összeállított, a formai elvárásokat is kielégítő munka.

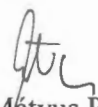
Mindezek alapján nyilatkozhatom, hogy Fodor Lajos doktori munkájában ismertetett saját eredményeit:

- i) hitelesnek tartom; és
- ii) nemzetközileg is jelentős eredményeknek tekintem, melyek megfelelőek az MTA doktori fokozat megszerzéséhez.

Ezúton nyilatkozom arról is, hogy a munka nyilvános vitára való kitűzését támogatom és a doktori művet elfogadom.

Végül e helyen megerősítem azt is, hogy opponensi feladatom révén nem merült fel összeférhetlenségi szempont.

Budapest, 2013. december 29.


(Mátyus Péter)
egyetemi tanár, MTA doktor